



特 許 願

昭和48年11月13日

特許庁長官 殿

1 発明の名称 ユロドウタイ セイホウ
トリジン誘導体の製法

2 発 明 者
オオサキケンゴウケンゴウ
大阪府大阪市東住吉区番町1の102
前 田 重 三 (ほか1名)

3 特許出願人 郵便番号 541
オオサキケンゴウケンゴウ
大阪府大阪市東区道修町3丁目1番地
(193) 堀野製薬株式会社
代表者 吉 利 一 雄

4 代 理 人 郵便番号 553
大阪市福島区豊洲上2丁目47番地
堀野製薬株式会社特許部(電話06-438-3861)
弁理士(6703) 岩 崎 光

5 添付書類の目録

(1) 明 細 書 / 通
(2) 委 任 状 / 通
(3) 願 書 副 本 / 通

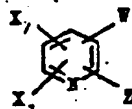
明 細 書

1 発明の名称

トリジン誘導体の製法

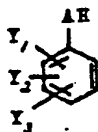
2 特許請求の範囲

一般式



〔式中、X₁およびX₂はそれぞれ水素、アルキル基または両者が結合して形成する脂環もしくは芳香環を表わし、Yはハロゲンまたは2位もしくは4位を置換するニトロ基を表わし、Zは加水分解によりCHRCOOH(但しRは水素またはアルキル基を表わす。)になる基を表わす。〕で示される化合物またはそのエーオキシドを

一般式



〔式中、Aは酸素または硫黄を表わし、Y₁、Y₂、

① 日本国特許庁 公開特許公報

①特開昭 50-77375

④公開日 昭50.(1975) 6.24

②特願昭 48-128453

②出願日 昭48.(1973) 11.15

審査請求 未請求 (全6頁)

庁内整理番号

7306 44
7043 44

⑤日本分類

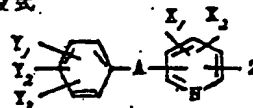
16 E431
30 B4

⑤ Int.Cl²

C07D213/62
C07D213/89
C07D215/20
C07D215/361
A61K 31/44
A61K 31/47

およびY₃はそれぞれ水素、アルキル基、アルコキシ基、カルバモイル基、カルボキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ基またはハロゲンを表わし、これらの任意の2置換基は結合して脂環または芳香環を形成してもよい。〕で示される化合物を反応させて

一般式



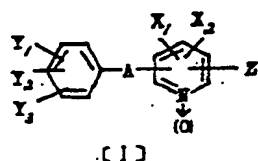
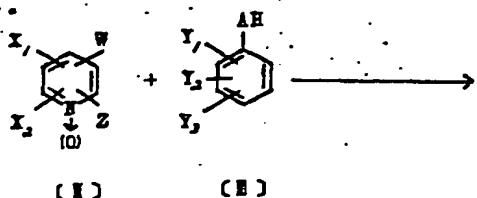
〔式中、X₁、X₂、Y₁、Y₂、Y₃、AおよびZは前記と同意義を表わす。〕で示される化合物またはそのエーオキシドを得るかあるいは必要に応じて加水分解に付して対応するカルボン酸を得ることを特徴とするトリジン誘導体の製法。

3 発明の詳細な説明

本発明はトリジン誘導体の製法に関し、その目的は優れた抗炎症作用(抗リウマチ作用を含む)、および鎮痛作用を示し、医薬あるいはその合成中

固体として有用なピリジン誘導体を得る点にある。

本発明方法の要旨はニトロもしくはハロゲンピリジン誘導体またはそのN-オキシドにフェニル化合物またはチオフェニル化合物を反応させてフェノキシピリジン誘導体またはチオフェニルピリジン誘導体あるいはそれらのN-オキシドを得る点にあり、下記の一般式によつて示される。



(式中、 X_1 および X_2 はそれぞれ水素、アルキル基または両者が結合して形成する脂環もしくは

たはそれらのN-オキシド〔I〕を得ることを目的とする。

本発明方法の原料ピリジン誘導体またはそのN-オキシド〔II〕は加水分解によりカルボキシメチル基またはα-アルキルカルボキシメチル基となる基(例えば、それぞれのカルボン酸に対応するニトリル、アミド、エステルなど)を有しており、かつ同一または相異なる1〜2個のアルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソブチルなど)で置換されているもよいし、さらにそのピリジン環はベンゼン環のような芳香環またはクロベンチル環もしくはシクロヘキシル環のような脂環と結合しているもよい。反応させるフェニル化合物〔III〕はアルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソブチルなど)、アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなど)、カルバモイル基、カルボキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、水酸基、アシルオキシ基(例えば、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブ

チルオキシなど)、アシルアミノ基(例えば、アルキルアシルアミノ、無機炭酸アシルアミノ、アリールアシルアミノなど)およびハロゲン(例えば、塩素、臭素など)から選ばれる同一または相異なる1〜3個の置換基を有しているもよい。またそのベンゼン環に結合しているもよい芳香環としてはベンゼン環が脂環として例えばシクロペンチル環またはシクロヘキシル環がそれぞれ例示される。

すなわち、本発明方法は加水分解によりカルボキシメチル基またはα-アルキルカルボキシメチル基となる基を有しており、かつハロゲン(例えば、臭素、塩素など)で置換されているかまたは2位もしくは4位にニトロ基を有するピリジン誘導体またはそのN-オキシド〔II〕にフェニル化合物〔III〕、すなわちフェノール類またはチオフェノール類を反応させてフェノキシピリジン誘導体もしくはチオフェニルピリジン誘導体ま

たはそれらのN-オキシド〔I〕を得ることを目的とする。

本発明方法は塩基性物質(例えば、水素化アルカリ、水酸化アルカリ、炭酸アルカリ、炭酸水素アルカリ、酢酸アルカリなど)の存在下あるいは不存在下にピリジン誘導体またはそのN-オキシド〔II〕にフェニル化合物〔III〕を結合させることにより実施される。反応は通常無溶媒下あるいは不活性溶媒(例えば、ピリジン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ニトロベンゼン、メタノール、エタノールなど)中、窒素ないし溶媒の沸点程度の温度において実施される。なお、フェノール類が反

応に供される場合には触媒として酸化第二銅、銅粉などの金属触媒を使用して反応を促進することを考慮してもよい。また液状の原料化合物の場合には反応溶媒と兼ねて用いることも可能である。

上記反応工程により得られたピリジン誘導体およびそのエーオキサイド〔I〕はさらに必要に応じて加水分解に付される。ここで行われる加水分解はニトリル化合物、アミド化合物またはエステル化合物を対応するカルボン酸に変換する際に通常用いられる方法を踏襲して行われればよく、水またはその他の含水溶媒中、酸（例えば、塩酸、硫酸、臭化水素酸、酢酸など）またはアルカリ（例えば、水酸化アルカリ、炭酸アルカリ、炭酸水素アルカリなど）を用いて室温または加熱下に行われる。なお、原料物質としてエーオキサイドを使用しながら、エーオキサイドを目的化合物としない場合には各工程の前段で適宜還元し対応するピリジン誘導体に変換することを考慮すればよい。

かくして得られたピリジン誘導体またはそのエーオキサイドはさらに分離、精製または製剤化の

間反応させる。冷却後、ハイフロスーパーセル/脱色炭を用いてろ過し、残渣をベンゼンで洗滌。洗液とろ液を合する。溶媒を留去後、残渣をベンゼンに溶解し、10%水酸化ナトリウム水溶液および水で洗滌後乾燥し溶媒を留去する。残渣1.1gはシリカゲルカラムクロマトに付しヘキサン/ベンゼン(1:1)~ベンゼン溶出部より油状のエチルユー(6-フエノキシ-3-ピリジル)プロピオネート2.6gを得る。

本品を20%水酸化カリウム水溶液2.3mlとエタノール2.3mlの混液に溶解し室温で3時間かきまぜた後溶媒を留去する。残渣に水を加えて溶解した後塩酸酸性とし次いで炭酸水素ナトリウムでアルカリ性とし、クロロホルムおよびエーテルで洗滌する。脱色炭で処理後塩酸で中和しエーテルで抽出する。抽出液を水洗、乾燥後溶媒を留去すると、ユー(6-フエノキシ-3-ピリジル)プロピオン酸4.9gを得る。ヘキサン/エーテルより再結晶するとmp 2~3°Cを示す。

実施例2

特開 昭50-77375(3)

必要に応じて、これを適当なアルカリ金属塩（例えば、ナトリウム、カリウムなど）、アルカリ土金属塩（例えば、カルシウム、マグネシウム、バリウムなど）、その他アルミニウム塩などに常法に従って変換することが可能である。

本発明の目的化合物であるピリジン誘導体およびそのエーオキサイド〔I〕ならびにその塩類は優れた抗炎症作用（抗リウマチ作用を含む）または鎮痛作用を示し、医薬またはその中間体として有用な化合物である。これらを医薬として使用するときは、錠剤、カプセル剤、粉剤などとしての経口投与または注射剤、坐薬などとしての非経口投与のいずれの方法も採用され得る。

以下実施例において本発明方法の実施態様を示す。

実施例1

エチルユー(6-クロロ-3-ピリジル)プロピオネート1.07g、フェノール4.2g、炭酸カリウム粉末2.0g、および酸化第二銅4.3gをピリジン100mlに加え、油浴中155°Cで15時

フェノール1.0gおよび無水ジメチルホルムアミド10mlの混液に氷冷下5.3g水素化ナトリウム0.61gを加えかきまぜる。水素化ナトリウムが溶解後エチルユー(4-ニトロ-3-ピリジル)プロピオネートエーオキサイド2.4gを加え70~75°Cで1時間かきまぜ、次いで溶媒を留去する。残渣に氷水を加えた後塩析し、クロロホルムで抽出する。抽出液を乾燥後溶媒を留去し残渣2.2gをメタノールに溶解し、ラニ-ニツケルノルに2.5時間接触還元した後触媒を留去する。メタノールを留去後シリカゲルカラムクロマトに付し、ベンゼンおよびエーテル溶出部よりエチルユー(4-フエノキシ-3-ピリジル)プロピオネート1.6gを得る。

本品を20%水酸化カリウム水溶液5mlおよびエタノール5mlの混液に溶解し、室温で3時間かきまぜた後エタノールを留去する。残渣を水に溶解し、塩酸酸性とした後炭酸水素ナトリウムでアルカリ性としクロロホルムおよびエーテルで洗滌する。脱色炭処理後塩酸で中和し析出する結晶

実施例 No.	Y ₁	Y ₂	Y ₃	-A-	Y ₄	X ₁	X ₂	R	CH ₂ CH ₂	R	mp (°C)
69	2,3-(CH ₃) ₂ C-	H	4-0	H	H	H	H	3	Me	Os	145~146
70	3,4-ベンゾ	H	4-0	H	H	H	H	3	Me	Os	120.5~121.5
71	2,3-ベンゾ	H	4-0	H	H	H	H	3	Me	Os	131~132
72	H	H	4-0	H	H	H	H	3	Me	Os	144~145
73	H	H	3-0	4,4'-ベンゾ	H	H	H	4	Me	Os	216~217
74	H	H	4-0	4,5'-ベンゾ	H	H	H	3	Me	Os	123~125
75	H	H	4-0	4,5'-(CH ₃) ₂ C-	H	H	H	3	Me	Os	131~132
76	3,6-(CH ₃) ₂ C-	H	4-0	H	H	H	H	3	Me	Os	123.5~125.5
77	3-Met, H	H	4-0	H	H	H	H	3	Me	Os	62.5~70.5
78	H	H	4-0	3-Met	H	H	H	3	Me	Os	218
79	H	H	4-0	H	H	H	H	3	H	H	115~117

例: 4-NEOCH₂ Me: 4-NEOCH₂

上記表中で用いられる番号は下記の意味を表す。

Me: メチル基 Me: メチル基 Me: エチル基
 iso-Bz: イソブチル基 Ar: アリル基 Ar: アニリル基
 Car: カルボキシ基 Al: アルミニウム複合体 d: 分解点

(以下空白)

実施例 No.	Y ₁	Y ₂	Y ₃	-A-	Y ₄	X ₁	X ₂	R	CH ₂ CH ₂	R	mp (°C)
36	4-NO ₂	H	H	3-0	H	H	H	4	Me	Os	113~114
37	4-NO ₂	H	H	3-0	H	H	H	4	Me	Os	133~134
38	4-NO ₂	H	H	3-0	H	H	H	4	Me	Os	143~144
39	4-NO ₂	H	H	3-0	H	H	H	4	Me	Os	136~137
40	4-NO ₂	H	H	3-0	H	H	H	4	Me	Os	206~208
41	4-NO ₂	H	H	3-0	H	H	H	4	Me	Os	119~120
42	3,4-ベンゾ	H	H	3-0	H	H	H	4	Me	Os	138~139
43	4-NO ₂	H	H	3-0	H	H	H	4	Me	Os	120~121
44	H	H	H	3-0	H	H	H	4	Me	Os	135~136
45	H	H	H	3-0	H	H	H	4	Me	Os	93~94
46	H	H	H	3-0	H	H	H	4	Me	Os	113~114
47	3-Met	H	H	3-0	H	H	H	4	Me	Os	96~97
48	3-Met	H	H	3-0	H	H	H	4	Me	Os	65~67
49	3-Met	H	H	3-0	H	H	H	4	Me	Os	81~82
50	3-Met	H	H	3-0	H	H	H	4	Me	Os	120~121
51	3-Met	H	H	3-0	H	H	H	4	Me	Os	90~91
52	3-Met	H	H	3-0	H	H	H	4	Me	Os	77~78
53	4-NO ₂	H	H	3-0	H	H	H	4	Me	Os	86~87
54	3-Met	H	H	3-0	H	H	H	4	Me	Os	120~121
55	3-Met	H	H	3-0	H	H	H	4	Me	Os	107~108
56	H	H	H	3-0	H	H	H	4	Me	Os	193
57	3-Met	H	H	3-0	H	H	H	4	Me	Os	194
58	3-Met	H	H	3-0	H	H	H	4	Me	Os	202
59	3-Met	H	H	3-0	H	H	H	4	Me	Os	123~124
60	3-Met	H	H	3-0	H	H	H	4	Me	Os	103~104
61	3-Met	H	H	3-0	H	H	H	4	Me	Os	125~127
62	3-Met	H	H	3-0	H	H	H	4	Me	Os	113~114
63	3-Met	H	H	3-0	H	H	H	4	Me	Os	139~140
64	3-Met	H	H	3-0	H	H	H	4	Me	Os	135~136
65	3-Met	H	H	3-0	H	H	H	4	Me	Os	164
66	3-Met	H	H	3-0	H	H	H	4	Me	Os	125~126
67	3-Met	H	H	3-0	H	H	H	4	Me	Os	126~127
68	3-Met	H	H	3-0	H	H	H	4	Me	Os	126~127

4前記以外の発明者

キノダレ ヒカノカチヨウ
大阪府岸和田市東ヶ丘町808の55
ヒロセ カノ
広瀬 勝己

なお、Y、Y₂およびY₃個の例えば4-C₆H₅とはベンゼン環の4位をクロム基が置換していることを表わし、同様にX₂およびX₃個ではピリジン環上の置換基を表わす。-1-個においては例えば2-0はピリジン環の2位がエーテル結合していることを表わす。

実施例80-82

接触還元工程を除いてはすべて実施例2と同様に反応操作し下記の化合物を得る。

2-(6-フェノキシ-3-ピリジル)プロピオン酸γ-オキシド、mp 171~172℃。

2-(2-フェノキシ-4-ピリジル)プロピオン酸γ-オキシド、mp 100~101℃(分解)。

2-(6-(4-クロムフェノキシ)-3-ピリジル)プロピオン酸γ-オキシド、mp 86~87℃。

特許出願人 塩野義製薬株式会社

代理人 弁理士 岩崎 光雄

手続補正書
+添付書に代えて+

昭和48年12月11日

特許庁長官 殿

1事件の表示 昭和48年特許願第126753号

2発明の名称

ピリジン誘導体の薬法

3補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪府大阪市東区道修町2丁目1番地

名称 (192) 塩野義製薬株式会社

代表者 吉 利 一 雄

4代理人

住所 大阪市福島区鶯洲上2丁目4番地

塩野義製薬株式会社特許部

(電話06-458-5861)

氏名 弁理士(4703) 岩崎 光雄

5特許理由通知の日付 昭和 年 月 日(発注日)

5補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

6補正の内容

(1明細書第14頁末行の次に下記の文を挿入する。

「注：上記表中のカルシウム塩は実施例22のものが水和物、実施例21が水和物、実施例30および31が1水和物、実施例59、66、69、73および78が1.5水和物、実施例14、15、29、33、57および58が2水和物であり、実施例32および34のものが4水和物である。」

以 上



昭 55 6.14 知

手 続 補 正

（意見書に代えて）

昭和 55 年 3 月 12 日

特許法第17条の2による補正の掲載
昭和 48 年特許願第 128453 号(特開昭
50-77375号 昭和50年6月24日
発行公開特許公報 50-774 号掲載)につ
いては特許法第17条の2による補正があったので
下記の通り掲載する。

Int.Cl.	特許 記号	庁内整理番号
C07D213/62		7138 4C
213/89		7138 4C
215/20		7306 4C
215/36		7306 4C
11 A61K 31/44		6617 4C
31/47		6617 4C

特許庁長官 殿

1.事件の表示 昭和 48 年特許願第 128453 号

2.発明の名称

ポリシリン誘導体の製法

3.補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪府大阪市東区蓮根町3丁目1番地

名称 (192) 塩野義製薬株式会社

代表者 吉 和 一 雄

4.代 理 人

住所 大阪市福島区豊洲5丁目1番4号

塩野義製薬株式会社特許部

(電話06-458-5861)

氏名 弁護士(6703) 岩 崎 光 雄

5.拒絶理由通知の日付 昭和 年 月 日(元日)

よ補正の対象

明細書の「特許請求の範囲」および「発明の詳細な説明」の欄。

よ補正の内容

(1)特許請求の範囲を別紙のとおり訂正する。

(2)明細書6頁7行目の「ベンゼン環が置換として例えば」を「ベンゼン環が、また置換としては例えば」に訂正する。

(3)同書15頁下から3行目と2行目の間に下記の文を挿入する。

「実施例53-59

実施例1と同様に反応操作し、下記の化合物を得る。

2-[6-(4-ヒドロキシフェノキシ)-3-ピリジル]プロピオン酸、 mp 167~169℃

2-[6-(4-アセチルオキシフェノキシ)-3-ピリジル]プロピオン酸、161~163℃

2-[6-(4-イソプロピルフェノキシ)-3-ピリジル]プロピオン酸、89~91℃

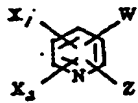
2-[6-(4-プロピルフェノキシ)-3-ピリジル]プロピオン酸、 mp 15~15.5℃
2-[6-(4-イソブチルフェノキシ)-3-ピリジル]プロピオン酸、 mp 12~13℃
2-[6-(4-tert-ブチルフェノキシ)-3-ピリジル]プロピオン酸、 mp 67~71℃
2-[6-(2-イソブチルフェノキシ)-3-ピリジル]プロピオン酸カルシウム、114~119℃(分解)

以上

(別 紙)

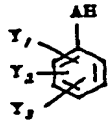
2特許請求の範囲

一般式



〔式中、X₁およびX₂はそれぞれ水素、アルキル基または両者が結合して形成する脂環もしくは芳香環を成し、Wはハロゲンまたは2位もしくは4位を置換するニトロ基を成し、Zは加水分解によりCH₃COOH(但しRは水素またはアルキル基を成す。)になる基を成す。〕で示される化合物またはそのN-オキソドに

一般式



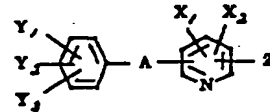
〔式中、Aは酸素または硫黄を成し、Y₁、Y₂、およびY₃はそれぞれ水素、アルキル基、アルコキ

- 4 -

シ基、カルバモイル基、カルボキシル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ基またはハロゲンを変し、これらの任意の2置換基は結合して脂環または芳香環を形成してもよい。〕

で示される化合物を反応させて

一般式



〔式中、X₁、X₂、Y₁、Y₂、Y₃、AおよびZは前記と同意義を成す。〕で示される化合物またはそのN-オキソドを得るかあるいは必要に応じて加水分解に付して対応するカルボン酸を得ることを特徴とするピリジン誘導体の製法。

(以上)

- 5 -